АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ

На правах рукописи
УДК 615.214.31

Для служебного пользования

экземпляр № 000101 *

БЕЛОЗЕРЦЕВ

Юрий Алексеевич

ИССЛЕДОВАНИЕ СТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОБУЧЕНИЕ

(14.00.25 — фармакология)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва — 1984

Работа выполнена в Читинском государственном медицинском институте.

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Крауз В. А.

Доктор биологических наук, профессор Тушмалова Н. А.

Доктор медицинских наук Морозов И. С.

Ведущая организация — Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины АМН СССР.

Защита состоится «_____» ____________________________ 1985 г. в ___________________ часов на заседании специализированного совета Д 001.25.01 при Научно-исследовательском институте фармакологии АМН СССР (125315, Москва, Балтийская ул., 8).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИ фармакологии АМН СССР.

Автореферат разослан «_____» ____________________________ 1985 г.

Ученый секретарь
специализированного совета,
кандидат медицинских наук — Маркин В. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Общеизвестна способность психостимуляторов (фенамин, его аналоги, сиднокарб, кофеин) активировать деятельность человека - улучшать настроение, уменьшать сонливость, повышать психическую и физическую работоспособность, память. Эти фармакологические свойства психостимуляторов обстоятельно изучены, разработана методология их исследования (Ю.С.Бородкин, В.А.Крауз,1978, М.Д.Машковский и др.,1977, Ю.Г.Бобков, В.М.Виноградов,1982, В.А.Крауз и др.,1984 и др.).В последние годы появились новые группы фармакологических веществ, обладающих стимулирующим действием на психические функции человека, но существенно отличающихся от классических психостимуляторов как по спектру, так и механизму действия. К ним относят психоэнергизаторы (эуклидан, тонибрал и др.), предупреждающие истощение энергетических ресурсов и устраняющие проявления хронического утомления, ноотропы (пирацетам, аминалон и др.), нормализующие память и повышающие резистентность к "агрессивным" воздействиям. Особый интерес представляют пептиды, обладающие стимулирующим эффектом на процессы памяти (АКТГ$_{4-10}$, вазопрессин) или малоизученным психостимулирующим влиянием (тиролиберин, тафтсин).

Несмотря на весьма большие различия в эффектах этих веществ, в механизмах их нейрохимического и биоэнергетического действия, может быть выделено общее звено, являющееся существенным компонентом лекарственной психостимуляции. Анализ экспериментальных и клинических данных позволил нам обосновать положение, что этим базальным компонентом лекарственной психостимуляции является улучшение процесса обучения.

Обучение как психофизиологический феномен отражает стойкие изменения психической деятельности на основе индивидуального опыта и обьективно регистрируется поведенческими методами (приобретение новых навыков, дифференцировок, изменение вероятности ответов и др.). Многочисленными физиологическими, зоопсихологическими и этологическими исследованиями (И.С.Бериташвили,1974, Э.А.Асратян, 1970, П.С.Купалов,1978, Р.Хайнд,1975, Э.К.Фабри,1976, Д.Дьюсбери, 1982 и др.) обосновано положение, согласно которому обьективные показатели поведенческих реакций, регистрируемых в строго заданных модельных условиях эксперимента, отражают разные психофизиологические процессы обучения. Разработаны и стандартизированы ла-

бораторные методы оценки процессов выработки реакции дифференцировки стимулов / Kulkarni,1972 , В.М.Виноградов, А.Т.Гречко, 1982, Р.И.Кругликов,1982 /, реакций пространственной ориентировки / Ю.Конорский,1970, Е.А.Громова,1980 /, экстраполяционной реакции / Д.А.Флесс и др.,1963 /, изменения вероятности ответов / А.С.Батуев, 1973, М.Д.Меницкий, В.В.Трубачев, 1974 /, привыкания / Е.Н.Соколов, 1970, Ж.Нюттен, 1975, А.А.Каменский и др.,1984 /, переучивания реакций / Ж.Олерон, 1975, Л.С.Гамбарян и др.,1984/. Однако, при исследовании психостимулирующих средств оценивается , как правило, принципиальная возможность активации обучения. Между экспериментальными данными,полученными на одной-двух моделях обучения, и эффектом психостимуляторов в клинике существуют явные противоречия / Pachendre,1978, Simeon et al.,1980 , Wolthius et al.,1981 /. Поэтому актуально применение комплекса апробированных тестов для определения преимущественной направленности эффекта психостимулирующих средств на те или иные процессы обучения основным типам реакций.

Как интегральный феномен, обучение определяется взаимодействием многих психофизиологических процессов. Среди них основными считают интенсивность мотивации и эмоциональных состояний, уровень бодрствования, степень внимания / К.В.Судаков, 1979, Ю.С.Бородкин, В.А.Зайцев, 1982, Matties,1980 и др./. В настоящее время при обилии фактического материала о действии на эти процессы фенамина и кофеина недостаточно сведений об эффектах сиднокарба, психоэнергизаторов, ноотропов, пептидов. В ещё меньшей степени исследованы вызываемые психостимуляторами изменения активности нейронов мозга, связанные со сдвигами общего функционального состояния, обработкой сигналов / Р.Ю.Ильюченок, М.А.Гилинский, 1970, Foot et al.,1972, 1978, Trulson et al.,1979 /.

Клинико-психологические исследования больных с дефектами обучения указывают на поражение у них разных познавательных способностей: усвоения пространственных отношений, правил преобразования ситуаций, вероятностного прогнозирования, переноса опыта на решение однотипных задач, организации исследовательских действий / В.М.Лупандин и др.,1979, М.Т.Журба, Е.М.Мастюкова,1978, А.Анастази, 1982, Е.А.Ермолина и др.,1982 и др. /. Различна и природа поражений мозга, ведущая к нарушениям познавательной сферы / травма, сосудистые поражения, отравление алкоголем, гипоксия и

пр. / Calvani,1977, Д.Н.Исаев, 1982 и др. /. Возникающие при этом патологические изменения нейромедиаторных процессов, биоэнергетики мозга, обмена аминокислот могут с одной стороны являться мишенями фармакологического воздействия, направленного на нормализацию психофизиологических процессов, а с другой - изменять эффект психостимуляторов. Отдельные экспериментальные наблюдения свидетельствуют об исчезновении стимулирующих свойств у фенамина, кофеина и ряда пептидов при неполноценности нейромедиаторных систем, особенно катехоламинергических / Э.Б.Арушанян, 1975, Kovacs et al.,1979, Yonkov et al.,1979 /. У детей с задержками психического развития улучшение показателей познавательной деятельности под влиянием аминалона регистрируется только при нормализации обмена катехоламинов / В.М.Лупандин и др.,1978 /. Поэтому актуальность исследования эффектов веществ на моделях с нарушениями обучения связана с возможностью прогнозирования клинической эффективности новых веществ в зависимости от природы дефекта обучения.

Всесоюзное рабочее совещание "Современные методические подходы к экспериментальному изучению фармакологической коррекции памяти" /1983 / отметило недостатки в методологии изучения психоактивных средств и подчеркнуло актуальность создания новых методологических и методических подходов к доклинической оценке антиамнестических препаратов и веществ, стимулирующих обучение. Если фармакотерапия амнезий направлена на восстановление утраченных энграмм памяти, то лечение нарушений обучения направлено на восстановление познавательных процессов, обеспечивающих приобретение новых навыков, переучивание, адаптацию к новым трудовым и социальным условиям. Следовательно экспериментальный анализ фармакологической стимуляции обучения должен иметь свою специфику и вскрывать спектры действия веществ на психофизиологические процессы, которые обеспечивают обучение адаптивным реакциям.

Это особенно актуально в связи с тем, что целый ряд ситуаций, связанных с деятельностью человека, требует применения фармакологических веществ, расширяющих адаптационные возможности / Ю.Г.Бобков, В.М.Виноградов, 1982 /. Для повышения эффективности фармакотерапии нарушений познавательной деятельности и процессов обучения, являющихся ведущими симптомами задержки психического развития у детей /М.Т.Журба, Е.М.Мастюкова, 1978, Д.Н.Исаев,1982/ необходимы более углубленные представления о спектрах психофизио-

логического действия психостимуляторов и особенностях их влияния на психические процессы, определяющие обучение. В комплексе лечебных воздействий, направленных на преодоление устойчивого патологического состояния, лежащего в основе хронических нарушений мозговых функций /Н.П.Бехтерева, 1980 /, использование фармакологических веществ направленного действия может способствовать дестабилизации этого состояния, оптимизации адаптивного обучения и обеспечению возможностей образования новых звеньев мозговых систем.

Вышеизложенное обосновывает актуальность и перспективность нового направления, включающего психофизиологический анализ действия стимулирующих средств разного химического строения и механизма действия на процессы обучения, выявление особенностей спектра действия этих соединений при моделировании нарушений обучения с целью прогнозирования их клинической эффективности в зависимости от природы дефекта обучения, разработке методологии и методов определения способностей фармакологических веществ стимулировать обучение и устранять его нарушения. Решение поставленных вопросов в рамках Всесоюзной программы "Изучение механизмов действия новых фармакологических средств / № гос. регистрации 80068166 /, программы ГКНТ СМ СССР по созданию новых препаратов для лечения нервно-психических заболеваний / тема 0.74.05/ имеет принципиальное значение для психофармакологии, психиатрии и неврологии.

Цель исследования. I. Экспериментальный анализ психофизиологических основ стимулирующегодействия на обучение разных классов фармакологических средств. Изучение спектров нормализующих и стимулирующих эффектов разных групп фармакологических средств на моделях, имитирующих нарушения обучения. 2. Разработка методологии изучения эффекта психостимулирующих средств на обучение адаптивному поведению. Создание адекватного и эффективного методического комплекса доклинической оценки веществ, способных устранять нарушения обучения.

Задачи исследования. I. Оценить спектры действия на разные процессы обучения основным адаптивным реакциям типичных представителей психостимулирующих средств: психомоторных стимуляторов / сиднокарб, фенамин, кофеин/, ноотропов /пирацетам, апефен / и психоэнергизаторов /эуклидан, тонибрал /.

2. Выявить направленность нормализующего эффекта этих веществ на нарушения обучения в стрессогенной ситуации и при воздействии гипоксии с гиперкапнией.

3. Оценить значение уровня бодрствования, мотивационно- и эмоционально-поведенческого реагирования для развития феномена активации обучения под влиянием разных групп психостимулирующих средств.

4. Определить роль функционального состояния катехоламинергических систем мозга для реализации действия на обучение фармакологических веществ разных классов.

5. Предложить комплекс методических приемов по доклинической оценке способности фармакологических веществ стимулировать обучение и устранять его нарушения. Апробировать разработанный методологический и методический подход при изучении новых пептидов со стимулирующим компонентом действия /аналог тафтсина, тималин, вазонин /, препаратов с антигипоксическими свойствами / бензгидрилглицин, трентал, пармидин /, новых психоэнергизаторов /аналог эуклидана / и потенциальных антидепрессантов / бефол /.

Научная новизна работы.

На основе современных представлений о психофизиологических механизмах процесса обучения и его роли в адаптивных реакциях организма вскрыты принципиальные основы действия стимуляторов различного типа на психофизиологические процессы, определяющие основные формы обучения. Показано, что фармакологическая коррекция нарушений процесса обучения и познавательной деятельности являются одним из существенных элементов лекарственной психостимуляции.

Установлено, что нарушения обучения имеют в своей основе дефекты разных психофизиологических операций, что обуславливает необходимость выбора оптимального фармакологического препарата с учетом природы дефекта. Длительный эмоциональный стресс нарушает выработку новых инструментальных и условных реакций, пространственных дифференцировок. Состояние гипоксии с гиперкапнией нарушает обучение дифференцировке стимулов и условной реакции избегания. Снижение функциональной активности катехоламинергических систем мозга ухудшает выработку новых адаптивных реакций, в том числе с вероятностным прогнозированием, обучение и переделку пространственных дифференцировок.

Показано, что фармакологические вещества со стимулирующим компонентом действия активируют обучение, но спектры действия психомоторных стимуляторов, психоэнергизаторов, ноотропов на разные

психофизиологические процессы обучения существенно различаются. Стимулирующим воздействием на процессы обучения обладают также вещества, не относящиеся к классу психостимуляторов: трентал, пармидин, бензгидрилглицин, гептапептид. При дефектах обучения, обусловленных гипоксией с гиперкапнией, эти вещества способствуют образованию реакции условного избегания. Пирацетам восстанавливает выработку реакции условного избавления на основе зрительных дифференцировок и переделку пространственных дифференцировок.

Нарушение обучения в ситуации выраженного эмоционального стресса нормализуют только фенамин и сиднокарб. Снижение функциональной активности катехоламинергических систем мозга блокирует влияние психомоторных стимуляторов на обучение различным адаптивным реакциям. Бензгидрилглицин, пирацетам и гептапептид восстанавливают обучение, нарушенное блокадой дофаминергических систем.

Впервые установлено, что общим свойством фармакологических веществ, стимулирующих обучение, является способность активировать мотивационно-поведенческое реагирование / реакции поиска познавательного, оборонительного и пищедобывательного типа /.

Показано, что сиднокарб и фенамин вторично, посредством подавления тормозных интрацентральных влияний, идущих от неостриатума, восстанавливают формирование мотивационного и эмоционального поведения. Одновременно фенамин и кофеин усиливают влияния активирующей системы, что приводит к модуляции ритмики клеточного пула переднего неокортекса, полисенсорных свойств нейронов и расширению конвергенции сенсорных и интрацеребральных стимулов. Фармакогенные сдвиги нейронной активности не проявляются при блоке дофаминергических систем и / или нарушении синтеза норадреналина в мозге.

Научно-практическая ценность работы.

I. Представления о связи стимулирующего действия на основные формы обучения психоэнергизаторов, ноотропов и новых пептидов с их влиянием на мотивационные механизмы оценки информации, поиск новых приспособительных ответов, дискриминацию сигналов и явления переноса прошлого опыта на обучение создают основу нового направления в исследовании этих классов средств и их потенциально-терапевтических возможностей. С учетом выдвинутых представлений сформулирован проект методических рекомендаций по доклинической оценке способности новых соединений стимулировать обучение и нормализовать его нарушения. Предложенный комплекс методов

экономичен и доступен для реализации.

2. С помощью разработанного методического комплекса открыто стимулирующее действие на обучение и изучены его спектры у нового гептапептида (шифр ТП), веществ с антигипоксическими свойствами бензгидрилглицина, трентала, пармидина и потенциальных антидепрессантов бефола и ДЗК-I53. На соединение бензгидрилглицин и пармидин оформлены заявки на изобретения и получены приоритетные справки /№ 37867, № 2930505, № 3278275 /. Материалы экспериментального изучения гептапептида включены в материалы, подготавливаемые для Фармкомитета МЗ СССР.

3. В результате экспериментального бефола /ЛИС-630 / и ДЗК-I53 обнаружены элементы стимулирующего действия на переучивание реакций. Данные исследований по бефолу включены в материалы, представленные в Фармкомитет МЗ СССР. Решением от 30 ноября 1984 г. бефол разрешен к клиническому испытанию.

4. Разработанный специализированный метод оценки психостимулирующего потенциала психотропных средств внедрен в практику работы кафедры фармакологии I Ленинградского медицинского института им. И.П.Павлова, Ставропольского медицинского института и лаборатории психофармакологии НИИ по БИХС.

5. Созданы учебно-методические пособия "Психостимулирующие средства" (1980) и "Нейролептические средства" (1984), разрешенные к изданию Учебно-методическим кабинетом МЗ РСФСР. Пособие "Психостимулирующие средства" внедрено в программы лекций, семинаров, практических занятий в Томском медицинском институте, Алтайском медицинском институте и др. вузах.

6. Материалы диссертационной работы по характеристике нейрофизиологического компонента действия психостимуляторов включены в программу лекций и практических занятий на кафедрах фармакологии Тартуского университета, Ленинградского санитарно-гигиенического института, Алтайского медицинского института.

Основные положения, выносимые на защиту.

I. Сформулирована концепция о фармакологической коррекции дефектов обучения и познавательной деятельности, обусловленных экстремальными воздействиями, как одном из существенных элементов психостимулирующего эффекта. Расширено представление о медикаментозной психостимуляции с учетом различных спектров действия фармакологических веществ на психофизиологические компоненты, опосредую-

щие процесс обучения адаптивным реакциям. Выявлены соединения, оптимизирующие обучение, но не обладающие общим психостимулирующим эффектом.

2. Нарушения обучения имеют в своей основе дефекты различных психофизиологических процессов обучения. Выработка новых реакций нарушается при эмоциональном стрессе и снижении активности катехоламинергических систем; дифференцировок стимулов - при гипоксии с гиперкапнией; пространственных дифференцировок и их переделок - при повреждениях неостриатума, эмоциональном стрессе, снижении активности катехоламинергических систем. Использование этих моделей адекватно для тестирования способности фармакологических веществ нормализовать обучение с учетом природы его дефекта.

3. Экспериментально доказана способность ноотропов, психоэнергизаторов и некоторых пептидов вызывать фармакологическую стимуляцию обучения посредством активации мотивационно-поискового реагирования и дискриминации биологически значимых стимулов.

4. Установлены дофамин- и норадреналин-зависимые психофизиологические процессы, обеспечивающие обучение приспособительным реакциям. Эффект психомоторных стимуляторов полностью опосредован катехоламинергическими системами мозга. Стимулирующее влияние на обучение ноотропов, отдельных пептидов и антигипоксантов частично не зависит от состояния катехоламинергических систем .

5. Разработан методический и методологический подход к оценке способности фармакологических средств стимулировать обучение и устранять его дефекты. Предложенные показатели, модели обучения и методический комплекс в целом являются адекватными, чувствительными и экономичными, что позволяет эффективно использовать их на доклиническом этапе исследований новых химических соединений.

Основные сведения об апробации работы.

Фрагменты диссертации доложены и обсуждены на УII Всесоюзной конференции по электрофизиологии ЦНС (Каунас,1976), IУ Всесоюзном съезде фармакологов (Ленинград,1976), ХХУ Совещании по проблемам высшей нервной деятельности (Горький,1977), IУ конгрессе Польского общества фармакологов (Лодзь,1973), УI Международном конгрессе фармакологов (Хельсинки,1975), У Всесоюзном съезде фармакологов (Ереван,1982), Всесоюзном совещании "Современные методические подходы к экспериментальному изучению фармакологической коррекции нарушений памяти (Днепропетровск,1983), Всесоюзном симпозиуме "Нейрохимические механизмы памяти" (Пущино,1984),

Международной конференции "Эмоции и поведение" (Москва,1984), межкафедральных заседаниях Читинского медицинского института (1981,1983), межлабораторном заседании НИИ Фармакологии АМН СССР и Института ВНД и НФ АН СССР.

Структура и обьем работы.

Диссертация изложена на страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, пяти глав с изложением экспериментальных данных, общего заключения и выводов. Диссертация содержит 36 рисунков и 59 таблиц. Указатель литературы включает названий отечественных и иностранных авторов.

Материал и методы исследования.

Эксперименты выполнены на 1960 белых крысах и 136 кошках. Основным принципом отбора веществ для изучения служила их способность оптимизировать умственную работоспособность человека. В соответствии с классификациями Э.Б.Арушанян и Ю.А.Белозерцева (1980), Ю.Г.Бобкова и В.М.Виноградова (1982) исследованы следующие группы: психомоторные стимуляторы, психоэнергизаторы, ноотропы, антигипоксанты, пептиды. Вещества вводили внутрибрюшинно в дозах (мг/кг), улучшающих выполнение условных рефлексов (Р.Ю.Ильюченок,1972, В.Петков,1974, М.Д.Машковский и др.,1977, Р.А.Альтшулер,1977 и др.). Для ряда веществ гептапептида (шифр ТП), бензгидрилглицина, тималина, вазонина, пармидина, трентала, бефола, ДЗК-153, БД-633 определна зависимость развития феномена стимуляции обучения от дозы.

В работе изучено влияние психостимулирующих и физиологически активных веществ на основные процессы выработки новых реакций, дифференцировок стимулов, реакций пространственной ориентировки, новой вероятности ответов, переделки пространственных дифференцировок и привыкания исследовательской реакции. Действие веществ на обучение новым инструментальным реакциям (избавление, активное избегание) и дифференцировке стимулов изучали в У-образном лабиринте (Р.И.Кругликов,1982). Критерием обучения считали приобретение 70% уровня ответов. Обучение реакциям пространственной ориентировке исследовали в Т-образном и сложном лабиринте с 4 аллеями и 16 дверцами (Ю.Конорский,1970). Критерием обучения служило выполнение 6 правильных реакций подряд. Обучение изменению вероятности ответов изучали при выработке условных реакций двустороннего избегания с частичным подкреплением (50%), реакции чередования мест избавления в "проблемной клетке" с 6 выходами в

безопасный отсек и пищедобывательной реакции при разной частоте подкрепления сторон Т-образного лабиринта (А.С.Батуев,1973, М.Д.Меницкий, В.В.Трубачев,1974, Э.К.Фабри,1976). Учитывали число правильных реакций активного избегания, избавления и пищедобывательных ответов в сеансах обучения. Последовательные переделки пространственных дифференцировок изучали в Т-образном и 16-дверцевом лабиринте, 4 раза меняя траекторию побега (Ю.Конорский, 1970). Критерием переделки было выполнение 6 правильных ответов подряд. Привыкание исследовательской реакции изучали в камере с 3 предметами (Ж.Нюттен,1975).

Обучение адаптивному поведению производили в один день. Предварительно крыс группировали по индивидуальным особенностям - характеру эмоционально-поведенческого реагирования на стресс и уровню исследовательской активности. Дефекты в обучении вызывали длительным эмоциональным стрессом, гипоксической гипоксией с гиперкапнией (Р.У.Островская,1982), локальными повреждениями и стимуляциями мозга, снижением активности катехоламинергических систем мозга введением за 6 часов до опыта альфа-метил-пара-тирозина, дисульфирама и галоперидола (Р.И.Кругликов,1981, Goldstein, Nakayima, 1967, Fuxe, Hanson,1967).

Скорость обучения оценивали по количеству проб, затраченных на приобретение адаптивной реакции впервые и до критерия обучения. Состояние дифференцировок, пространственной ориентировки, улавливания причинно-следственных отношений среды, перенос опыта при переделках оценивали по количеству ошибочных ответов и времени выполнения реакций. Вычисляли значения данных показателей при разных процессах обучения. Эффекты веществ сравнивали путем сопоставления показателей обучения простым и сложным реакциям. Достоверность различий (контроль - препарат) определяли на основе вычисления критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона с использованием программ на ЭВМ ЕС 1022. По изменениям показателей скорости и качества обучения, связей между ними строили суждение о спектре действия различных групп фармакологических веществ на психофизиологические процессы обучения.

Для суждения об основных функциональных процессах, через которые реализуется действие веществ на образование условнорефлекторной связи, определяли влияние препаратов на пищевую мотивацию (по показателям условных реакций у сытых и голодных животных),позна-

вательную (по длительности обследования новых предметов), оборонительную (по длительности обследования выходов в безопасный отсек). Состояние дискриминации стимулов оценивали по показателям дифференцировки условных сигналов положительного и отрицательного пищедобывательного рефлекса в вероятностной среде (50:50).

Влияние веществ на характер и интенсивность эмоционального реагирования оценивали по изменениям ответных реакций на провоцирующие внешние стимулы в период болевых, либо центральных стимуляций (Э.Э.Звартау,1980). Электроды для раздражения глубинных образований головного мозга вводили в соответствии с координатами атласов. Иногда использовали "многоствольные" электроды /до 4-8 в пучке /. Опыты начинали после восстановительного периода (6-7 дней). Раздражение мезодиэнцефальных структур производили в течение 20 с. сериями прямоугольных импульсов (50-I00 стим/сек). Раздражение неостриатума осуществляли частотою 2-I0 стим/сек в течение 20-80 с. Регистрацию поведения производили в камере, где оценивали реакции животных на провоцирующие стимулы в период стимуляции мозга, состав и направленность реакций. Действие веществ на функциональное состояние мозга анализировали в поведенческих и микроэлектродных исследованиях. Снижение функционального состояния достигали неостриатной стимуляцией по методу С.П.Бутхузи (I97I) и **Buchwald, Hall** (I967). После этого регистрировали состав поведенческих проявлений, их латентные периоды и длительность. Микрофизиологические эксперименты выполнены на ненаркотизированных, обездвиженных кошках. Спонтанную и вызванную активность одиночных нейронов регистрировали в области коры (зоны 3, 4 и поле 6) внеклеточно посредством микроэлектродов, заполненных 4М раствором NaCI. Биопотенциалы после усиления подавали на счетчики импульсов и регистрировали на фотопленку. Основу аппаратуры составляли электростимуляторы, счетчики импульсов и установка для микроэлектродных исследований фирмы Хитачи.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ действия психомоторных стимуляторов, ноотропов и психоэнергизаторов на основные формы обучения

Теоретической предпосылкой для изучения спектров действия психостимулирующих средств послужило положение о множественности "механизмов замыкания" условных связей, принципиально различающихся у

разных типов рефлексов (П.В.Симонов,1975, В.С.Русинов,1979, Р.И.Кругликов, 1981). В соответствии с этим в работе проведен анализ влияния препаратов на процессы обучения новым инструментальным реакциям, дифференцировкам сигналов, пространственной ориентировки, вероятностному обучению, переучивания реакций и привыкания. Всего поставлено I4 серий опытов на 764 крысах.

А. Спектры действия веществ на обучение разным типам реакций

С учетом известной зависимости скорости обучения от эмоциональной реактивности животных (Л.Н.Трут,1980) первоначально были отобраны животные с доминированием активно-оборонительных реакций на стимул, который в дальнейшем использовался для подкрепления. Общий для данной группы животных характер эмоционального реагирования на повторные стресс-воздействия позволил провести сравнительный анализ действия препаратов на основные формы обучения в стрессогенной ситуации и выявить следующие группы фактов.

I. Выработку простой инструментальной реакции двустороннего избавления в челночном лабиринте облегчают психомоторные стимуляторы и ацефен, эуклидан. Эти препараты уменьшают число проб, после которых появляются коротколатентные реакции в ответ на ЭКР.

2. Пирацетам и сиднокарб повышают, а фенамин, кофеин, тонибрал не меняют скорости образования простой условной реакции избегания в У-образном лабиринте, если предварительно была выработана реакция избавления. Ацефен и эуклидан на 29-56% уменьшают количество условных реакций за период обучения.

3. Эуклидан и фенамин ускоряют приобретение реакции избавления на основе пространственной ориентировки в Т-образном лабиринте. Использование сложного I6-дверцевого лабиринта для выработки комплексной "реакции на место" выявляет эффекты у других психомоторных стимуляторов и ацефена.

4. При обучении условной реакции избавления на основе зрительной дифференцировки ходов У-образного лабиринта сиднокарб, эуклидан и пирацетам увеличивают частоту выборов метки безопасного хода лабиринта соответственно на 23,5%, I7,8% и I4,4% по сравнению с контрольной группой. Остальные вещества не проявляют таких свойств.

5. В ситуациях с разной частотой подкрепления сторон Т-образного лабиринта сиднокарб и фенамин способствуют максимизации вероятности ответов у большинства животных, но не влияют на оценку частот подкрепления 40:60. Ацефен и кофеин в той же ситуации несколько

уменьшают количество ошибочных реакций (на I2-I4%).

6. Последовательная переделка "реакций на место" в Т-образном и I6-дверцевом лабиринте требует соответственно I-кратного и 4-кратного выбора направления движения. Сиднокарб и эуклидан отчетливо уменьшают число проб, затрачиваемых на переучивание в Т-образном лабиринте. Кофеин, эуклидан и в меньшей степени сиднокарб, фенамин и тонибрал стимулируют переделки комплексной"реакции на место" в I6-дверцевом лабиринте на основе переноса опыта при решении однотипных задач.

7.Психомоторные стимуляторы и пирацетам тормозят образование привыкания исследовательской реакции. В п рядке убывания активности вещества могут быть расположены следующим образом: фенамин, пирацетам, ацефен, сиднокарб, эуклидан, кофеин. Тонибрал не изменяет выработку привыкания, проявляющуюся снижением вероятности исследовательских движений при попадании в одну и ту же ситуацию повторно.

Обобщение полученных результатов позволяет охарактеризовать спектры действия психостимулирующих средств на психофизиологические процессы обучения новым инструментальным реакциям, реакциям на основе явлений пространственной ориентировки, дифференцировки сигналов, вероятностного обучения, переучивания на основе переноса опыта и привыкания (рис. I).

Сравнение спектров действия фенамина, сиднокарба и кофеина свидетельствует о преимущественной направленности эффекта психомоторных стимуляторов на те психофизиологические процессы обучения, которые связаны с выработкой новых адаптивных реакций избавления, избегания, пространственной ориентировки и привыкания исследовательской реакции. Значительная часть процессов обучения обнаруживает низкую чувствительность к данной группе веществ: образование зрительных дифференцировок, простой пространственной ориентировки (влево-вправо), выработка новой вероятности ответов с учетом вероятности частот подкрепления, переучивание пространственным дифференцировкам. Сиднокарб отличает наибольшая широта спектра действия на процессы обучения.

Анализ направленности эффектов ноотропов и психоэнергизаторов свидетельствует о более высокой чувствительности к ним сложных форм обучения. Психоэнергизаторы отличает высокая эффективность действия на обучение реакциям пространственной ориентировки. Этому классу веществ свойственно подавлять выработку реакций услов-

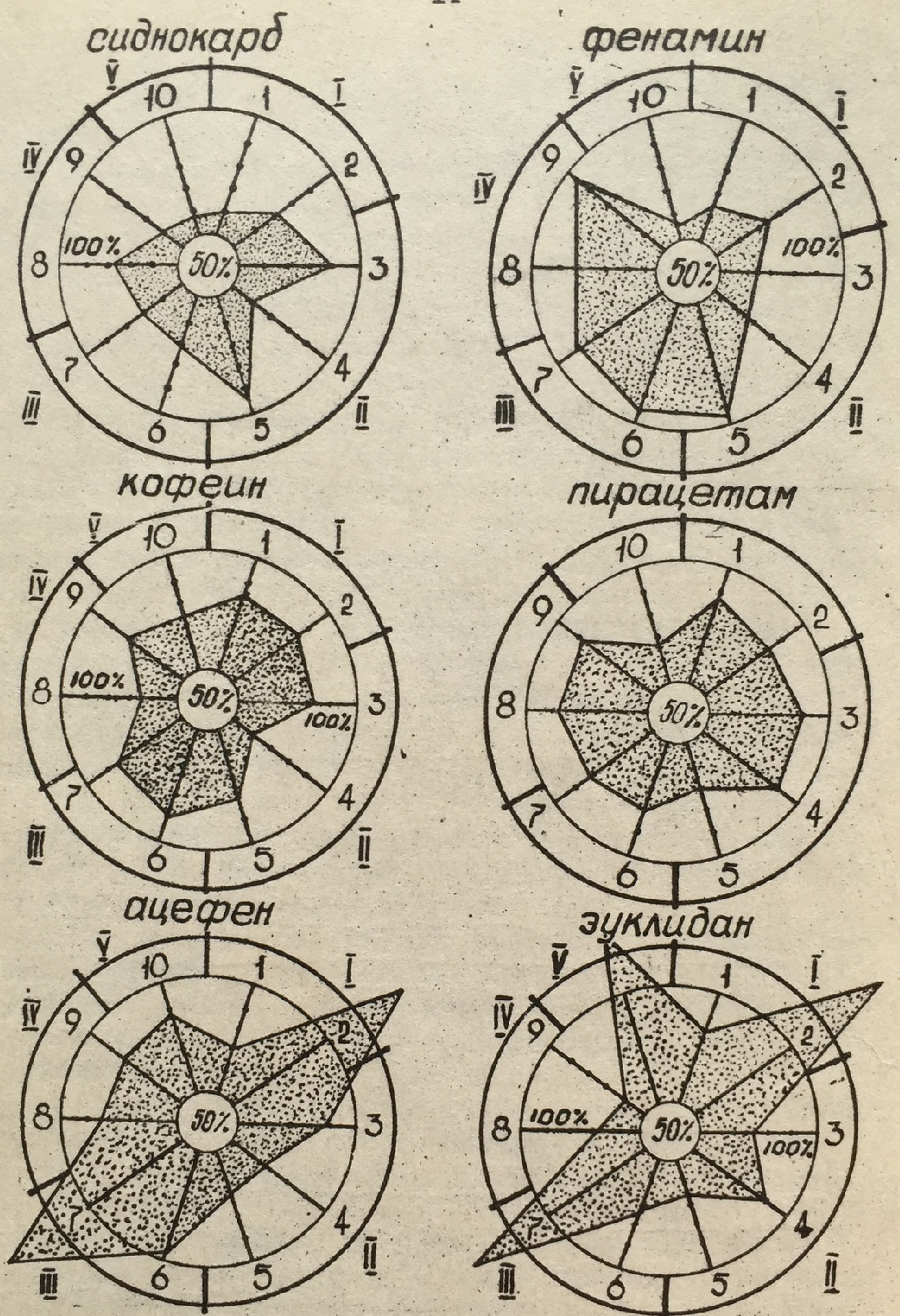


Рис. I. Спектры действия психостимулирующих средств на основные формы обучения

Условные обозначения: прямые - векторы, на которые отложены показатели скорости обучения. За 100% принято количество проб, затраченных на достижение критерия обучения в контроле. I и 2 вектор отражают скорость обучения новым реакциям - избавления и условного избегания, 3, 4 и 5 вектор - реакциям пространственной ориентировки в Т-образном, I6-дверцевом лабиринте и реакции чередования в "проблемной клетке", 6 и 7 вектор - реакциям дифференцировки сигналов (условного избавления и условного избегания), 8 и 9 вектор-переделок пространственных дифференцировок, I0 вектор - привыкания.

ного избегания различной сложности. Наоборот, для ноотропа пирацетама характерна способность облегчать выработку условных реакций и дифференцировок сигналов, замедлять привыкание исследовательской реакции.

Б. Влияние веществ на нарушения обучения, вызванные стрессом

Исследованиями установлено, что пассивно-оборонительное реагирование в стрессогенной ситуации замедляет либо нарушает обучение. При выработке"реакции на место" в I6-дверцевом лабиринте у 2 группы крыс обнаружена тенденция к нарушению обучения (табл. I). Фенамин и сиднокарб ускоряют достижение критерия обучения в I и 2 групше животных. Кофеин, ацефен и эуклидан избирательно стимулируют выработку реакции пространственной ориентировки у крыс I группы. Пирацетам и тонибрал не меняют динамику обучения.

Скорость образования новых реакций избавления и условного двустороннего избегания с частичным подкреплением такжезависит от особенностей эмоциональной защитной реакции. Полное нарушение обучения наблюдается у крыс с доминированием пассивно-оборонительных проявлений или активного нападения. В последней группе под влиянием изученных психостимулирующих веществ не развивается нормализации обучения. У животных, реагирующих пассивно-оборонительными реакциями, сиднокарб и фенамин восстанавливают выработку рефлексов. Применение ноотропов и психоэнергизаторов во 2 группе животных не меняет обучаемости крыс, тогда как в первой групше эти вещества сокращают период обучения на I9-38% (P ∠0,05). Следовательно, характер эмоционально-поведенческого реагирования в стрессогенной ситуации способствует, либо препятствует развитию феномена фармакологической стимуляции обучения (ФСО) независимо от типа рефлекса. Ноотропы и психоэнергизаторы очевидно не обладают способностью нормализовать обучение в условиях стрессогенных ситуаций.

Таблица I. Характеристика действия веществ на выработку комплексного "Рефлекса на место" у крыс, реагирующих на стресс активно-и пассивно-оборонительными реакциями

Вещество и его доза (мг/кг)	Группа животных	Показатели выработки "рефлекса на место"				
		Количество проб, затраченных на обучение		Латентный период реакции в I пробе (в сек)	Время поиска I пробе (в сек)	Количество ошибок выбора
		первому рефлексу	шести рефлексам			
Изотонический раствор	I-я	I8,9±0.8	24,5±0.8 x	I8,6±I,4	88,4±4,9	48±I,7
	2-я	29 ±I,4	33 ±2,5	34,2±I,8	I58,4±9,I	54±2,3
Сиднокарб I0	I-я	I0,8±0,8^{ж}	I3,8±0,7^{ж}	I4,I±I,I^{ж}	28,8±0.8^{ж}	25,8±0.9^{ж}
	2-я	I4,5± I^{ж}	I7±I,I^{ж}	22,9±I,5^{ж}	I27.9±8,7^{x}	38,6±I,I^{ж}
Фенамин 0,5	I-я	I4,9±0.9^{ж}	I5±0.8^{ж}	8,2±0,5^{ж}	97,4±6,9	47,5±2.I
	2-я	I5,2±2,I^{ж}	I6±3^{ж}	39,7±I.I	92,4±2,4^{ж}	42,4±I,8^{ж}
Кофеин 20	I-я	I4,I±I,I^{ж}	I4,8±I,2^{ж}	I6,2±I,2	79,6±6,I	24,6±0.9^{ж}
	2-я	26,5±2,5	28 ±3,3	29,I±2,I	I64,7±8,2	36,5±I,8^{ж}
Пирацетам 200	I-я	I4,5±I,7	2I,8±I,6	I7,2±I,4	9I,I±3.9	34,2±2,4^{ж}
	2-я	I6,7±I,5^{ж}	24,7±3.I	25,2±2,9	I40,8±7,2	32,7±2,7^{ж}
Ацефен I00	I-я	I4,I±I,3^{ж}	I6,4±I,7^{ж}	20,I±I,5	84,6±2,4	32,2±3,2^{ж}
	2-я	20,3±2,I^{ж}	36,8±3,4	33,8±2,3	I66,4±9,2	37,2±3,8^{ж}
Эуклидан 40	I-я	I2,3±0.9^{ж}	I4,I±I,5^{ж}	2I,4±I,5	88,4±2,I	30,4±2,I^{ж}
	2-я	30,7±0.9	36,2±I.9	38,I±2,8	I69,5±8,3	35,I±3,I^{ж}
Тонибрал I00	I-я	I9,8±I.7	36,5±I,I^{ж}	I9,6±I.9	94.2±5,I	45,6±I.9
	2-я	24,8±I,3	46,5±I,2^{ж}	35,I±2,8	I39,6±9.8	59,5±3,I

Примечания : ж-P∠ 0.05 , x - P∠ 0.I

В. Влияние веществ на выработку адаптационных реакций в условиях гипоксии с гиперкапнией

Воздействие гипоксии с гиперкапнией в большей степени нарушает выработку новых реакций на условные стимулы и дифференцировку сигналов, сложных реакций пространственной ориентировки, чем обучение реакциям на основе безусловных стимулов (избавление) или переделки пространственных дифференцировок. При гипоксии с гиперкапнией изменяется спектр действия на обучение большинства психоэнергизаторов и ноотропов, растет интенсивность их эффекта. Пирацетам приобретает свойство облегчать переучивание реакциям пространственных дифференцировок, но теряет способность стимулировать обучение условному избеганию. Напротив, ацефен нормализует выработку условного избегания, интенсивнее стимулирует переучивание реакциям. В спектре действия тонибрала появляется новый компонент - нормализация выработки условного избегания и избавления (реакция дифференцировки сигналов). Следовательно,спектры действия на обучение ноотропов и психоэнергизаторов в условиях воздействия гипоксии с гиперкапнией значительно шире, чем в стрессогенной ситуации.

Общепринято относить инструментальные реакции к разряду каузальных рефлексов, отражающих способность животных улавливать и фиксировать причинно-следственные отношения между явлениями окружающего мира путем активного вмешательства в их взаимосвязь (Э.А.Асратян,I970, П.В.Симонов,I975). Спектры действия на обучение основных групп психостимулирующих средств имеют четкие различия и характеризуют направленность их эффектов на психофизиологические процессы обучения на основе различения сигналов, пространственной ориентировки, переучивания с переносом опыта на решение однотипных задач, вероятностного обучения и выработки простых реакций сенсомоторного типа, привыкания исследовательской реакции. Согласно нашим данным изученные психостимулирующие вещества эффективно активируют сравнительно небольшую часть основных процессов обучения. Видимо, этим обьясняется их умеренная активность в клинике при многих вариантах патологии, например, задержки психического развития у детей (Е.А.Ермолина и др.,I982, Simeon et al.,1980).

Использование моделей с нарушениями обучения, вызванными гипоксией с гиперкапнией, повышает эффективность действия и выявляет новые стимулирующие свойства у ноотропов и психоэнергизаторов. Нарушения обучения, обусловленные индивидуальными особенностями ре-

агирования животных в стрессогенных ситуациях, нечувствительны к влиянию ноотропов и психоэнергизаторов, но могут быть устранены сиднокарбом и фенамином. Следовательно, ведущая направленность спектров действия на обучение психостимулирующих веществ зависит от природы повреждения тех или иных звеньев процессов обучения и, видимо, сопряженных с ними метаболических процессов. Новый прием, заключающийся в оценке спектров действия веществ в условиях нарушений обучения, создает возможности для выявления более эффективных стимуляторов обучения и прогнозирования их клинической пригодности.

Характеристика действия психостимулирующих средств на основные механизмы, регулирующие выработку адаптивного поведения

Предполагается, что действие веществ на обучение и память реализуется через изменение активности эмоционально-мотивационных систем, процессов внимания и бодрствования (Ю.С.Бородкин, В.А. Крауз,1978, Matties et al.,1979, Heise,1981). Эффекты психостимуляторов на системы и процессы, регулирующие консолидацию и сохранение памятного следа, в основном, известны (В.А.Крауз,1975, Ю.С.Бородкин,В.Ю.Зайцев,1978, McGaugh, ,1979 и др.). Поэтому в работе проведен анализ действия стимулирующих обучение веществ на состояние бодрствования, мотивационного поиска, интенсивность и характер эмоционально-подкрепляющих реакций, дискриминацию сигналов. Анализ влияния разных групп психостимулирующих средств на показатели мотивационного поведения произведен в 7 сериях опытов на 226 крысах и 14 кошках. Получены следующие группы фактов.

I. Появление новых предметов в знакомой ситуации вызывает у крыс направленную на них познавательную поисковую активность (Ж.Нюттен,1975). Её продолжительность уменьшается при повторном помещении животных в камеру с новыми предметами, т.е. развивается привыкание. Фенамин не изменяет времени познавательного обследования предметов в первой пробе, но угнетает привыкание исследовательской реакции во второй. Эуклидан, ацефен, пирацетам, сиднокарб и кофеин в разной степени повышают интенсивность мотивационного поиска познавательного характера и замедляют привыкание.

При активном поиске выхода из ситуации, где на крыс действуют аверсивные стимулы, первоначально наблюдается хаотическое перемещение в проблемной клетке. Фенамин, эуклидан и ацефен увеличивают продолжительность такого поиска. После I сеанса обучения по-

Таблица 2. Характеристика действия исследованных веществ на состояние исследовательских, оборонительных и пищедобывательных реакций

Вещество Доза (мг/кг)	Показатели мотивационного поиска				
	Индекс исследования новых предметов (в %)	Число реакций (в %)	Индекс исследования мест избавления (в%)	Число ошибок (в % от контроля)	Индекс исследования кормушек (в %)
Изотонический раствор	54,9 ± 3,6	I00 ± I,2	34,6 ± 3	I00 ± 4,3	22,2 ± 2,3
Сиднокарб I0	76,8 ± 5,2^{x} (/)	I47,2±I5^{ж}	58,9±5,3 (/)	53,7±I,8^{ж}	33,2±3,8 (0)
Фенамин 0.5	55,2 ± 8 (0)	72,3±I9	53,4±6^{x} (/)	98.9±4,4	22,6±I,5 (0)
Кофеин 20	77,9 ± 4,4^{x} (/)	I73,5±22^{ж}	6I,6±3.I (/)	5I,2±I,8^{ж}	56,4±5,I (/)
Ацефен I00	64,9 ±4,I^{x} (/)	I45,8±9,6^{ж}	63,I±3,9 (/)	67,I±6,7^{ж}	36,3±3,5 (/)
Эуклидан 40	67,5 ±4,3^{x} (/)	II7,4±I9	65,I±6,5 (/)	63,3±4,4^{ж}	46,7±4,3 (/)
Пирацетам 200	68,6 ±4,5^{x} (/)	I40,6± 20^{x}	53,9±6^{x} (/)	7I,2±5^{ж}	37,8±4,I (/)

Примечания: обозначения как в табл. I. Индекс поиска = $\frac{\text{Время исследования объекта -цели}}{\text{общее время поиска}}$

исковые действия крыс отчетливо ориентированы к местам избавления. Сиднокарб, фенамин, кофеин, ацефен, эуклидан, пирацетам повышают индекс целенаправленного обследования мест избавления во 2 сеансе обучения. Обнаруженные сдвиги поисковой активности под влиянием сиднокарба, кофеина, ацефена, эуклидана и пирацетама сопровождаются уменьшением числа ошибок в период обучения, что свидетельствует об улучшении качественных показателей обучения оборонительной реакции чередования мест избавления в проблемной клетке.

При низком уровне пищевой мотивации условный раздражитель вызывает побег к кормушкам и обследование пищи только в 21,2% случаев. Психомоторные стимуляторы облегчают моторный компонент условной реакции, учащая побежки к пище на 31-46,5%. Кофеин, ацефен, эуклидан увеличивают примерно в два раза время обследования кормушек с различной пищей ($P < 0.05$). Очевидно психостимулирующие средства активируют разные компоненты поискового поведения, возникающего на основе мотиваций разного типа. Данное свойство препаратов может служить одной из причин фармакологической стимуляции обучения. Так, психомоторные стимуляторы облегчают выработку "реакции на место" пищедобывательного характера у крыс с исходно низким уровнем исследовательской активности.

2. Ацефен, пирацетам, сиднокарб, фенамин, кофеин на 30-37% уменьшают число ошибок дискриминации сигналов положительного и отрицательного пищедобывательного рефлекса при их случайном предъявлении в соотношении 50:50 ($P < 0.05$).

3. Длительная неостриатная стимуляция, снижающая уровень ЭЭГ активности и функциональной активности нейронов мозга, угнетает на 47,1% ± 7,1 пищедобывательные реакции кошек. По характеру действия на эффекты неостриатного раздражения выделены две группы веществ. Сиднокарб и фенамин уменьшают на 26,5-29,6% индекс неостриатного торможения мотивационных реакций ($P < 0.05$). Остальные изученные вещества не обладают подобными свойствами.

Изучение действия психостимулирующих веществ на эмоциональное поведение проводилось в ситуации эмоционального стресса. При ЭКР и электростимуляции мезодиэнцефальных зон мозга исследовано действие веществ на процессы восприятия и оценки аверсивности стимулов. По изменению характера защитных реакций животных в ответ на угрожающие стимулы судили о действии веществ на степень аверсивности стимулов и структуру реакций. Всего проведено 7 серий опытов на 115 крысах и 122 кошках с электродами, вживленными в мезо-

Таблица 3. Влияние веществ на возникновение защитных реакций эмоционального стресса

Вещество и его доза мг/кг	Длительность ЭКР, вызывающая реакцию избавления (в сек)		Частота защитных реакций при стрессе (в %)					
			активное "убегание"		"активное нападение"		пассивное замирание	
Изотонический раствор	I8,6 ± I,4		58,7 ± 6,2		7I,6 ± 4,2		6I,7 ± 4,7	
Сиднокарб I0	I4,I ± I,I^{ж}	(/)	76,6 ± 3,5^{ж}	(/)	66,7 ± 6,I	(0)	44,2 ± 4,7^{ж}	(/)
Фенамин 0,5	8,2 ± 0,5^{ж}	(/)	8I,4 ± 5,4^{ж}	(/)	8I,7 ± 6,I	(0)	35 ± 3,8^{ж}	(/)
Кофеин 20	I6,2 ± I,2	(0)	76,2 ± 4,2^{x}	(/)	68,I ± 4,8	(0)	78,3 ± 4,8^{x}	(/)
Ацефен I00	20,I ± I,5	(0)	45,4 ± 5,6	(0)	74,9 ± 5,8	(0)	80,I ± 7,I^{x}	(/)
Эуклидан 40	2I,4 ± I,5	(0)	55,I ± 3,4	(0)	7I,6 ± 6,8	(0)	76,7 ± 4,2^{x}	(/)
Пирацетам 200	I7,2 ± I,4	(0)	52,6 ± 6,I	(0)	70 ± 9,3	(0)	86,7 ± 4,I^{ж}	(/)

Примечания: обозначения как в табл. I. ЭКР -электрокожное раздражение

диэнцефалон и неостриатум. После проведения поведенческих экспериментов изучена фоновая и вызванная активность нейронов неокортекса.

На первом этапе исследований установлено, что по сравнению с контролем фенамин, сиднокарб сокращают на 54% и 24,2% длительность ЭКР, достаточной для вызова реакций избавления у крыс (табл. 3). Ноотропы и психоэнергизаторы не влияют на латентный период реакции. В основе эффекта психомоторных стимуляторов может быть облегчение моторики, поэтому при пороговом ЭКР у крыс изучены реакции тревоги, которые в ответ на внешние угрожающие воздействия переходят в защитные ответы активного (убегание, нападение) либо пассивного типа (замирание, сьеживание). Сиднокарб и фенамин уменьшают число пассивно-обоборонительных ответов, повышая частоту реакций активного избегания.Это может быть одной из причин сокращения латентного периода реакции избавления при введении фенамина и сиднокарба. Кофеин, ацефен, эуклидан и пирацетам не уменьшают число отказов от деятельности в форме "пассивного замирания"(табл. 3).

В следующей серии опытов у животных, обученных выключению электростимуляции зон "наказания" мезодиэнцефалона, применялось слабое раздражение, вызывающее ориентировочную реакцию, и более сильное, пороговое для формирования аффективных проявлений (экспрессивных, вегетативных, двигательных). В последнем случае животные осуществляли реакцию избавления без стремления вернуться обратно в камеру. У ряда кошек на фоне порогового раздражения зон мезодиэнцефалона внешние стимулы (прикосновения) регулярно провоцировали агрессивную реакцию. Фенамин (0,5-I мг/кг) и кофеин (I0-20 мг/кг) облегчают эффекты центральных стимуляций, что приводит к сокращению на 34-4I% латентных периодов избавления, т.е. времени оценки аверсивности раздражения. Кроме того, препараты увеличивают на 65-82% продолжительность эмоционального последействия. В отличие от кофеина фенамин уменьшает на 39,I% латентные периоды внешне вызванных актов нападения ($P \angle 0.05$), что свидетельствует о активации эмоционального компонента оборонительного поведения.

Для суждения о влиянии препаратов на эмоциональное поведение в условиях снижения уровня бодрствования (уровня неспецифической активации) использовали метод парной стимуляции неостриатума и мезодиэнцефалона. При этом обнаружено угнетение взаимодействия мезодиэнцефальных и сенсорных разщражений. В 80% случаев возрос порог раздражения зон "наказания" мозга, при которых возникали эмо-

циональные ответы. Фенамин блокировал неостриатные тормозные влияния на порог мезодиэнцефальных реакций "угрозы-тревоги" и восстанавливал в 89-92% случаев избирательную реактивность к провоцирующим воздействиям (P∠ 0.05). Кофеин был неэффективен.

Учитывая, что уровень фоновой активности нейронов мозга в значительной степени отражает уровень неспецифической активации (Р.Гранит,1973, А.Б.Коган,1979), нами проведен анализ действия веществ на активность 418 корковых нейронов. Получены следующие факты.

Таблица 4. Влияние фенамина и кофеина на реакции корковых нейронов, вызванные сенсорными и церебральными стимулами.

Раздражение	Вещество и его доза (мг/кг)	Реакции корковых нейронов (в %) Активация	Торможение	Отсутствие ответа
Сенсорное	Изотонический р-р	28,7	I2,3	6I
	Фенамин (0,5-I)	40,2 (/)	I7,3 (0)	42,5 (/)
	Кофеин (I0-20)	4I,3 (/)	I7,7 (0)	4I (/)
Ретикулярно-латеральной области	Изотонический р-р	45,9	20,8	33,3
	Фенамин(0,5-I)	54,3 (0)	3I,2 (/)	I2,5 (/)
	Кофеин (I0-20)	59,3 (/)	20 (0)	I8,7 (/)
Латерального гипоталамуса	Изотонический р-р	53,I	22,4	24,5
	Фенамин(0,5-I)	72,7 (/)	I8,2 (0)	9,I (/)
	Кофеин (I0-20)	73,2 (/)	I3,4 (/)	I3,4 (/)
Рострального отдела хвостатого ядра	Изотонический р-р	I5	60	25
	Фенамин(0,5-I)	29 (/)	2I (/)	5I (/)
	Кофеин (I0-20)	I9 (0)	37 (/)	44 (/)

Примечания: / - увеличение частоты реакций, / - уменьшение при P ∠ 0.05, 0 - отсутствие эффекта .

Фенамин и кофеин в дозах соответственно 0,5-I и I0-20 мг/кг значительно повышают в составе пула число клеток с ритмом II-30 имп/сек. Параллельно уменьшается содержание клеток с резкими флуктуациями ритмики. Оба препарата увеличивают вероятность реакции корковых клеток на сенсорные сигналы и конвергенцию сигналов из сенсорных и церебральных источников. Различие между эффектами фенами-

на и кофеина заключается в том, что кофеин повышает полисенсорные свойства клеток, сокращая на I8-20% группу ареактивных единиц. Кроме того, кофеин избирательно ~~учащает~~ возникновение активационных ответов с гипоталамуса и ретикулярных отделов мозга (табл.4). На 37-51% повышается интенсивность реакции активации ($P < 0.05$).

Фенамин увеличивает число модально неспецифичных входов, сокращая на 26% группу мономодальных единиц. Препарат учащает возникновение реакций торможения с области среднего мозга и активационных ответов с латерального гипоталамуса и неостриатума (табл. 4). Параллельно усиливается интенсивность вызванных клеточных реакций (на 30-40% - $P < 0.05$).

Раздражение неостриатума, угнетающее поведение у необездвиженных животных, приводит к торможению кортикальных нейронов в 60% случаев и к угнетению их полисенсорных свойств (табл. 4). Фенамин урежает на 39% число тормозных ответов и ослабляет их интенсивность ($P < 0.05$). Извращается знак тонического угнетающего влияния неостриатума на фоновую активность кортикального пула клеток. Кофеин уменьшает частоту неостриатных тормозных влияний на 23% ($P < 0.05$).

Как известно, выработка условнорефлекторных ответов корковых нейронов наблюдается при достаточно высокой частоте фоновых разрядов (в среднем I7,6 имп/сек). Снижение функциональной активности вдвое приводит к отсутствию условнорефлекторных перестроек нейронной активности мозга (Н.Н.Василевский,1972, А.Б.Коган,1979). Полученные нами факты свидетельствуют, что фармакологически вызванные перестройки функциональной активности кортикальных нейронов создают оптимальные условия для выработки условных реакций. Кроме того, восстанавливается уровень неспецифической возбудимости переднего неокортекса, сниженный, например, раздражением неостриатума, и облегчается участие клеток в обработке сигналов.

Согласно полученным нами данным фармакологическая стимуляция обучения сопровождается формированием новой функциональной организации подсистем мозга, обеспечивающих мотивационно-эмоциональные процессы, процессы внимания и регуляции уровня неспецифической возбудимости (бодрствования). При этом действие разных групп психостимулирующих средств характеризуется неодинаковой направленностью влияний на эти функциональные процессы. Психомоторные стимуляторы реализуют активирующее действие на процессы обучения через изменение оценки эмоционального значения стимулов, облегчение

эмоционально-подкрепляющего компонента поведения, мотивационно-поискового реагирования, улучшение дискриминации значимых стимулов и повышение уровня функциональной активности корковых нейронов мозга. Ноотропы и психоэнергизаторы активируют обучение, облегчая, главным образом, мотивационно-поисковое поведение и процесс избирательного внимания к значимым стимулам.

Как установлено, в отличие от мотивационного напряжения, связанного преимущественно с поисковой активностью, эмоциональное напряжение часто ухудшает решение задач (Н.И.Наенко,1976). Предполагается, что поведение, включающее поисковую активность, блокирует или в значительной степени ослабляет течение различных патологических процессов (В.В.Аршавский, В.С.Ротенберг,1978). Следовательно, по сравнению с психомоторными стимуляторами действие на обучение ноотропов и психоэнергизаторов реализуется через механизмы мозга и процессы, которые в наибольшей степени способствуют качественной стороне достижения полезных результатов.

Анализ действия психостимулирующих средств в условиях нарушения активности катехоламинергических систем

В отличие от традиционных психостимуляторов, эффекты ноотропов и психоэнергизаторов на обучение не связывают с изменениями обмена катехоламинов мозга (М.Д.Машковский и др.,1977, Scandia,1980 и др.). Однако недостаточность функции катехоламинергических систем мозга и нарушения обмена катехоламинов считаются одной из ведущих причин задержки психического развития детей и трудностей в их обучении (В.М.Лупандин и др.,1978, Rapoport et al., 1977 др.). Поэтому необходим более углубленный анализ действия разных групп психостимулирующих средств на катехоламинергические механизмы мозга с определением их эффективности в условиях снижения активности разных катехоламинов.

Использование веществ, снижающих активность катехоламинергических систем мозга, выявило разное значение дофамина (ДА) и норадреналина (НА) в обеспечении основных форм обучения новым реакциям. Для блокады дофаминергических систем мозга в наших опытах использован галоперидол (0,05 мг/кг), который действует на зависимые и не зависимые от аденилатциклазы ДА синапсы, в основном, неостриатума и фронтальной коры (Garo et al.,1978, Li et al.,1978 Baldessarini,1979). В этих условиях найдено значительное замедление переделок реакций на основе пространственных дифферен-

цировок и угнетение выработки сложной реакции чередования мест избавления в"проблемной клетке". Слабее нарушается обучение простым инструментальным ответам - условному избеганию и реакции избавления (табл. 5).

Таблица 5. Влияние галоперидола и дисульфирама на выработку различных адаптивных реакций

Тип вырабатываемого рефлекса	Эффективность обучения (количество ошибочных ответов в % от контроля)	
	Галоперидол 0,05 мг/кг	Дисульфирам I50 мг/кг
Условное избегание	II3,6 ± 2,5 (/)	II3,2 ± I,9 (/)
Условное избавление	97,3 ±2,7 (0)	99.8 ± I,7 (0)
Реакция пространственной ориентировки в Т лабиринте	I22 ± 4,I (/)	I34,9 ± 3,7 (/)
Комплексный оборонительный "рефлекс на место"	I36,7 ± 6,5 (/)	I06,9 ± 6,9 (0)
Переделки комплексного "рефлекса на место"	233,2 ± 8,I (/)	I55,3 ± 5,3 (/)
Комплексная реакция чередования в "проблемной клетке"	I62,I ± I5,4 (/)	297,I ± 24,8 (/)

Примечания: обозначения как в таблице 2.

Дисульфирам в дозе I50 мг/кг, стабильно снижающий на 80-85% уровень НА мозга (Р.И.Кругликов,I98I, Quartermain, Botwinick, I975), резко затрудняет обучение на болевом подкреплении. Через 6 часов после введения дисульфирама угнетается выработка сложной реакции на основе пространственной ориентировки, переделка таких реакций и выработка комплексной реакции чередования мест избавления при невозможности их повторного использования. Слабее повреждается выработка новых инструментальных реакций - условного избегания (табл. 5).Кроме того, дисульфирам и галоперидол подавляют на 26,9-21,6% скорость выработки простой реакции избавления.

Таким образом, в отличие от эффекта дисульфирама галоперидол, блокирующий ДА рецепторы мозга, отчетливо нарушает выработку сложных реакций на основе пространственной ориентировки и сильнее замедляет их переделки.

Стимулирующее влияние психомоторных стимуляторов на обучение почти полностью исчезало, если препараты вводили на фоне галоперидола. Блокада ДА рецепторов неостриатума и фронтальной коры галоперидолом (Laduron et al.,1977, Cools, Rossum, 1978) приводит к устранению эффектов сиднокарба, фенамина и ацефена на выработку условного избегания, условной реакции избавления на основе зрительных дифференцировок и рефлекса избавления (табл. 6). Пирацетам и кофеин сохраняют тенденцию к нормализации выработки условного избегания на фоне блока ДА рецепторов мозга. Эуклидан в этих условиях сохраняет свое стимулирующее влияние на обучение реакции дифференцировки сигналов (условное избавление), а пирацетам и сиднокарб - на процесс исправления ошибок выбора метки безопасного отсека в У-образном лабиринте. Пирацетам проявляет также тенденцию к нормализации выработки новой реакции избавления.

Как и в опытах других авторов (Е.А.Громова,1984, Т.П.Семенова, 1979), нарушения разных форм обучения зарегистрировано нами через 6 часов после введения дисульфирама, резко снижающего уровень НА мозга. Одновременно наблюдается значительная модификация влияния на обучение психостимулирующих средств. Сиднокарб, фенамин, кофеин и пирацетам на фоне дисульфирама не стимулируют выработку условного избегания в У-образном лабиринте. Ацефен четко восстанавливает процесс обучения, нарушенный введением дисульфирама, учащая примерно в два раза возникновение вырабатываемого условного рефлекса избегания. Снижение уровня НА мозга не отражается существенным образом на выработке дифференцировки сигналов, но при комбинированном введении дисульфирама с кофеином либо эуклиданом наблюдается угнетение обучения условному избавлению на основе зрительных дифференцировок (табл. 6).

Определение скорости повторной выработки условного избегания (через неделю после сеанса обучения, проведенного на фоне дисульфирама) показало восстановление частоты реакций до контрольного уровня под влиянием пирацетама, ацефена и эуклидана. Это свидетельствует о нормализации процесса консолидации энграмм условной реакции, который был отчетливо нарушен дисульфирамом в контрольной группе крыс.

Таблица 6. Зависимость эффекта психостимулирующих веществ от функционального состояния катехоламинергических систем

Препарат и доза мг/кг	Скорость обучения / в % от контроля /					
	Условное избегание		Условное избавление		Рефлекс избавления	
	Галоперидол	Дисульфирам	Галоперидол	Дисульфирам	Галоперидол	Дисульфирам
Изотонический раствор	26,8 ± 8,4	50,7 ± II,2	I04 ± 4	I0I,± 3,2	78,4 ± 3,2	73,I ± 2,8
Сиднокарб I0	45,3±II,3	69,8±8,4	II2,9±4	I00,2±4	8I,6±3,6	87,6±3,2^{x}
Фенамин 0,5	38,7± 8,I	67,6± I7	99,5±3,4	III ±4,7	79,4±9,8	9I,4±4,4^{x}
Кофеин 20	63,4±II,3 (/)	60,6± 8,4	69,8±7,4 (/)	80 ± 5,4 (/)	47,5±4,6 (/)	6I,7±6,7
Пирацетам 200	66,2±II (/)	63,4±5,6	I00,9±5,9	86,2±3,9	89,8±3^{x} (/)	77,7±6.4
Эуклидан 40	22,5±I2,7	7I,8±I7	I43,I±7.9(/)	6I,9±7,7(/)	83 ±3	58,4±6,I
Ацефен I00	3I ± 3	8I ±II,2(/)	99,5±5,4	80.4±7,4	74,8±3,2	68,I±9,2

Примечания: / статистически значимое восстановление обучения; /– угнетение;

Доза галоперидола 0,05 мг/кг, дисульфирама – I50 мг/кг

Таким образом, в условиях блокады галоперидолом, в основном, ДА рецепторов нигро-стриатной и мезо-кортикальной системы мозга обнаружена нормализация обучения под влиянием пирацетама и сохранение стимулирующих свойств у эуклидана. Нарушения обучения, связанные с уменьшением содержания НА мозга под влиянием дисульфирама, устраняет ацефен.

Дополнительно испытано действие этих веществ на модели вращательного поведения, вызванного повреждением дофаминергических проекций нигро-стриатной системы. Согласно полученным данным фенамин, меридил и сиднокарб вызывают вращательное поведение, которому сопутствуют проявления стереотипии (движения головы и др.). Пирацетам облегчает ипсилатеральное вращение, вызываемое у оперированных крыс введением фенамина и меридила. Ацефен ослабляет вращение и стереотипию, обусловленную иньекцией фенамина и меридила. Эти факты и данные других авторов (В.Петков,1974 и др.) подтверждают принципиальную возможность изменения психоэнергизаторами и ноотропами функционирования катехоламинергических систем. Ещё одним доказательством этого служит нормализация ацефеном образования и переделок "рефлекса на место" у крыс после неостриатэктомии, вызывающей нарушение этих форм обучения.

Как известно, при обучении новым условнорефлекторным ответам наблюдается четкое увеличение полисенсорных свойств нейронов и облегчение конвергенции сигналов (М.Я.Рабинович,1975 и др.). Поэтому в наших опытах исследовано влияние психостимуляторов на процессы конвергенции и вызванные ответы нейронов переднего неокортекса в условиях снижения активности ДА- и НА-систем мозга. По сравнению с интактными животными после неостриатэктомии, вызывающей повреждение дофаминергических проекций нигро-стриатной системы, обнаружено преобладание активационных реакций в структуре сенсорных, ретикулярных и латеро-гипоталамических ответов корковых единиц. Как и у интактных животных, фенамин и кофеин уменьшают количество ареактивных нейронов к сенсорным и ретикулярным стимулам, увеличивают полисенсорные свойства клеток коры . Следовательно,эти эффекты реализуются не через ДА нигро-стриатную систему мозга.

Введение интактным животным метил-тирозина и дисульфирама неодинаково изменяет нейронную активность и эффекты веществ. Метилтирозин (400 мг/кг), снижающий через 6 часов содержание ДА и НА в мозге (Recht et al.,1966), не меняет количества тормозных ответов корковых нейронов, вызываемых раздражением неостриатума,

но усиливает их интенсивность. Сходно действует галоперидол в дозе I мг/кг. Дисульфирам (I50 мг/кг), который по данным **Goldstein, Nakajima(1967)** приводит к ~~увеличению~~ уровня ДА в неостриатуме, уменьшает на I7% количество тормозных ответов клеток переднего неокортекса, вызванных раздражением неостриатума. Фенамин и кофеин действуют как дисульфирам. На фоне метил-тирозина психостимуляторы не оказывают влияния на тормозные эффекты неостриатума, тогда как в комбинации с дисульфирамом легко их устраняют. Таким образом, влияние психомоторных стимуляторов на эффекты неостриатума, заключающиеся в угнетении разрядов клеток коры и процессов конвергенции сигналов, реализуются через ДА нигро-стриатную систему.

Предварительное введение метил-тирозина и дисульфирама, угнетающих синтез НА мозга, не изменяет торможения и ослабляет активацию ритмики нейронов, вызванных раздражением ретикулярных отделов среднего мозга. При этом блокируется способность фенамина и кофеина увеличивать интенсивность реакций активации, обусловленных раздражением ретикулярных отделов мезенцефалона. Следовательно, действие психомоторных стимуляторов на процессы конвергенции сигналов из церебральных и сенсорных источников, во многом реализуется через дофаминергические и норадренергические системы мозга. Учитывая, что вызванные психостимуляторами нейрональные сдвиги сходны с теми, которые наблюдаются на начальных этапах выработки условных реакций нейронов (Б.И.Котляр,1977, Н.Н.Василевский,1978 и др.), можно их связать с повышением потенциальных возможностей обучения.

Как показывает проведенный нейрофармакологический анализ, действие психомоторных стимуляторов на обучение и нейрональную активность мозга в значительной степени зависит от состояния катехоламинергических систем мозга. С другой стороны, ноотропы и психоэнергизаторы сохраняют стимулирующие свойства в условиях повреждения ДА- либо НА-систем мозга. Обнаруженная нами способность ацефена нормализовать обучение в условиях снижения уровня НА мозга, как и свойство пирацетама и эуклидана восстанавливать обучение при блокаде ДА синапсов мозга, указывает на необходимость учитывать характер дефекта катехоламинергических систем при использовании ноотропов и психоэнергизаторов в клинике, например, для лечения задержки психического развития у детей. Так, в большинстве случаев улучшение показателей познавательной деятельности под влиянием аминалона наблюдается у больных с задержкой психического развития только при нормализации обмена норадреналина (В.М.Лупан-

дин и др.,1978).

Характеристика спектров действия на обучение новых фармакологических веществ

Логическим итогом проведенных исследований на основе разработанного нами методологического и методического подхода является создание методических рекомендаций для возможно полной характеристики потенциально активных стимуляторов обучения ещё на доклиническом этапе. С целью проверки эффективности экспериментальных методов, которые были положены в основу этой системы, изучена группа физиологически активных пептидов - тималин, вазонин и гептапептид (А.В.Вальдман и др.,1983, Б.И.Кузник и др.,1983), вещества с антигипоксическими свойствами - трентал, пармидин, оксибутират натрия и бензгидрилглицин (Г.М.Ларионов и др.,1982, А.В.Вальдман и др.,1983) и вещества с малоизученным стимулирующим действием при депрессиях поведения - бефол и ДЗК-153 (Н.А.Авдулов,1982).

Первичная оценка проведена на простых моделях обучения: инструментальной реакции избавления, условного избегания, реакции пространственной ориентировки в Т-образном лабиринте и привыкания. Полученные данные в обобщенном виде представлены на рис. 2. В диапазоне доз, влияющих на иммунные и др. физиологические системы, либо увеличивающих продолжительность жизни крыс в среде гипоксии, изученные вещества стимулировали выработку не более одной простой инструментальной реакции.

Гептапептид, тималин, вазонин в период обучения вызывали прирост условных реакций избегания соответственно с I4,2% ± 2,2 до 32,8% ± 2,6 ($P < 0.05$), 2I,4% ± 2,8 и 23,6% ± 2,2 ($P < 0.I$). Вазонин и оксибутират натрия повышали количество реакций избавления соответственно с 66,2% ± 2,4 до 87,5% ± 6,9 и 88,6% ± 7,I ($P < 0.05$). У трентала выявлена тенденция к торможению образования привыкания исследовательской реакции. Отсутствие фармакологической активности на этой модели зарегистрировано у бензгидрилглицина и пармидина. Бензгидрилглицин стимулирует выработку условного избегания, повышая частоту условных ответов с I4,2% до I9,2%. Как и оксибутират натрия, трентал пармидин, бензгидрилглицин способны восстанавливать выработку условного избегания, нарушенную воздействием на животных гипоксии с гиперкапнией. Следовательно, по результатам первичной оценки гептапептид и трентал проявляют сходство со спектром действия пирацетама (рис. 2).

На втором этапе проведено исследование влияния веществ на обучение сложным реакциям. При этом выявлены оригинальные спектры действия у гептапептида, бензгидрилглицина и трентала. По сравнению с пирацетамом, трентал и гептапептид сильнее стимулировали процесс выработки условного избавления на основе различения метки безопасного отсека, условного избегания и реакции чередования мест избавления. Кроме того, гептапептид повышал скорость обучения комплексной реакции пространственной ориентировки, а трентал - их переделок. Особенностью действия бензгидрилглицина являлось значительное уменьшение числа ошибок в период обучения реакции дифференцировки сигналов, реакции чередования мест избавления и переделок пространственных дифференцировок. Слабее препарат облегчал выработку комплексной реакции пространственной ориентировки и условного избегания (рис. 2). Тималин, вазонин, пармидин и оксибутират натрия, бефол, ДЗК-153 были малоактивны.

В дальнейшем была сопоставлена эффективность веществ в условиях блокады дофаминергических (ДА) либо снижения активности норадренергических (НА) систем мозга. Гептапептид сохранил стимулирующее влияние на обучение реакции чередования мест избавления в проблемной клетке и условного избегания в У-образном лабиринте на фоне действия I50 мг/кг дисульфирама и 0,05 мг/кг галоперидола. Бензгидрилглицин потерял стимулирующие свойства при введении его в комбинации с дисульфирамом, снижающим уровень НА мозга, но восстанавливал обучение в условиях блокады ДА синапсов мозга галоперидолом. На модели вращательного поведения крыс, вызванного унилатеральным повреждением неостриатума, установлена тенденция к облегчению ипсилатерального вращения, вызываемого фенамином и меридилом, после введения трентала. Следовательно, изученные вещества способны модулировать активность ДА- либо НА-ергических систем мозга. Более того, способность гептапептида и бензгидрилглицина стимулировать обучение в условиях неполноценности катехоламинергических систем, указывает на ДА- или НА- независимый характер вызываемой ими фармакологической стимуляции обучения. Таким образом, выполнение второго этапа программы позволяет судить о преимущественной направленности действия веществ на психофизиологические процессы обучения и способности веществ устранять нарушения обучения.

На третьем этапе произведен анализ действия веществ на интенсивность и характер мотивационного и эмоционального реагирования. Как

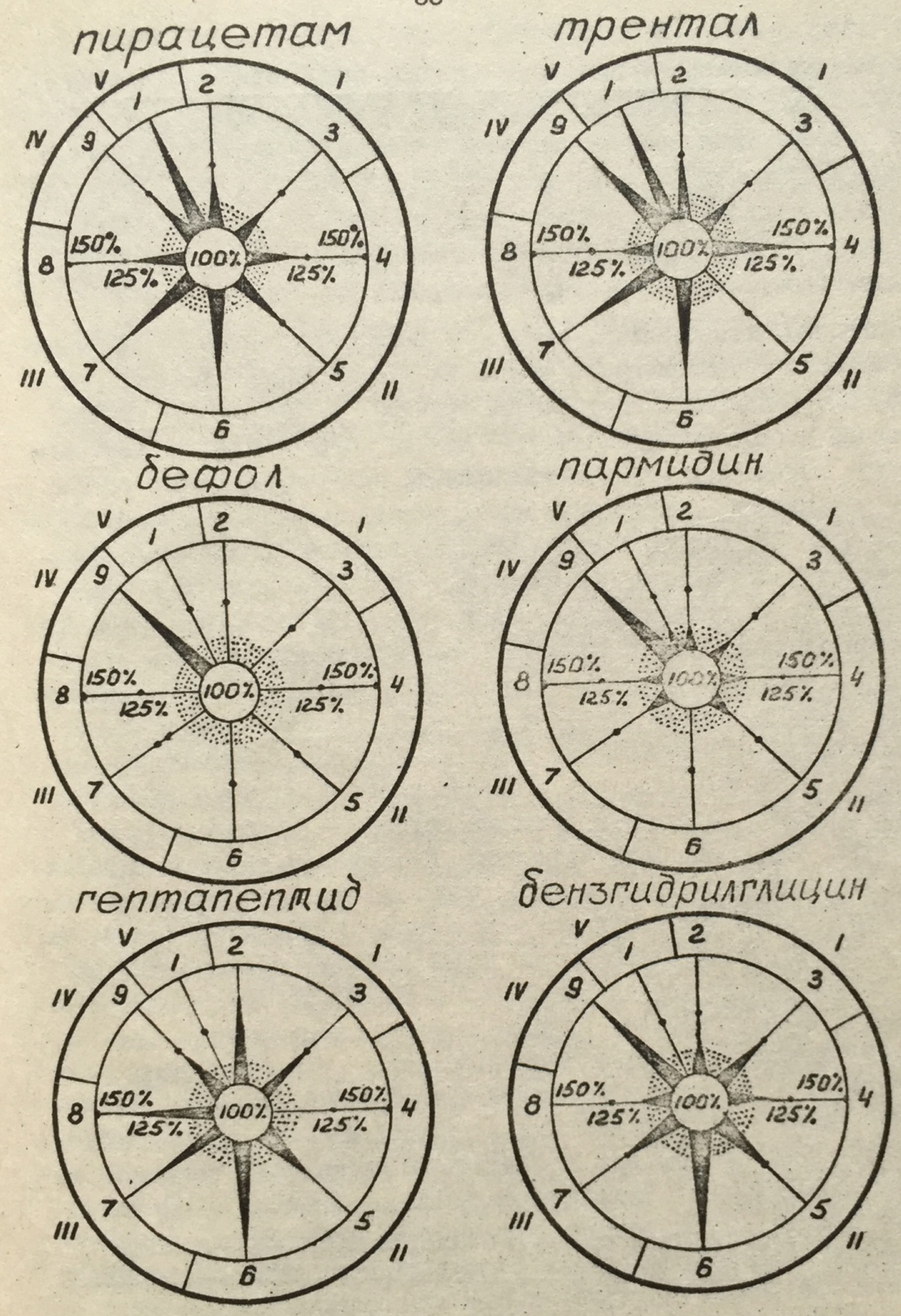


Рис. 2. Спектры действия новых фармакологических веществ на основные формы обучения

Условные обозначения: прямые - векторы, на которые отложены показатели скорости обучения в %. За 100% принята скорость обучения в контрольной группе каждой серии опытов. I вектор отражает скорость образования привыкания, 2 и 3 вектор - скорость выработки новых реакций избавления и избегания, 4 и 5 вектор - реакций пространственной ориентировки в Т-образном и 16-дверцевом лабиринте, 6 вектор - реакции чередования мест избавления в "проблемной клетке", 7 и 8 вектор - реакций дифференцировки сигналов (условного избавления и условного избегания), 9 вектор - скорость переделок реакций пространственных дифференцировок.

установлено, гептапептид, трентал и бензгидрилглицин повышают интенсивность мотивационного поиска на II-20% познавательного характера по сравнению с контрольной группой. В "проблемной клетке" отмечено повышение эффективности поиска оборонительного характера, что выражается уменьшением времени целенаправленного поиска мест избавления, сокращением числа ошибок соответственно на 33,6%, 41,2% и 38,1%. Слабое влияние этих веществ на эмоционально-поведенческой реагирование при повторных стресс-воздействиях резко отличало их от психомоторных стимуляторов. В целом, по точке приложения действия гептапептид, трентал и бензгидрилглицин приближаются к ноотропам и психоэнергизаторам, которые по нашим данным также преимущественно изменяют процессы мотивационно-поискового реагирования и дискриминации значимых сигналов (внимание). Их более высокая эффективность и широта спектра действия на основные формы обучения адаптивным реакциям позволяет рекомендовать эти вещества для дальнейших испытаний. Способность трентала и пармидина улучшать обучение и перенос прошлого опыта на обучение новым навыкам следует учитывать при использовании препаратов в клинике.

С целью проверки адекватности использованных моделей обучения для доклинических исследований и возможности переноса получаемых данных в клинику изучено влияние пармидина и пирацетама на показатели обучения пространственным действиям у детей с задержками психического развития и трудностями в обучении. Пармидин, назначенный детям в соответствии с инструкцией МЗ СССР, повышал эффективность переучивания при переделках IO лабиринтных задач. Параллельно обнаружено улучшение вербального обучения по тесту заучивания IO слов. Таким образом,подтверждена экспериментально установленная способность пармидина вызывать стимуляцию переучивания реакциям на основе пространственных дифференцировок.

В другой серии исследований проведена проверка наших данных о кратковременности стимулирующего влияния на процессы обучения ноотропа пирацетама, что согласуется со скоростью его разрушения

в организме (Годарт,1978). Назначение пирацетама детям в двух схемах - общепринятой трех-четырех разовой в течение дня и предложенной нами двух разовой в течение школьных занятий, выявило при двойном слепом контроле одинаковые сдвиги показателей обучения у детей с задержкой психического развития. Независимо от схемы лечения пирацетам улучшал показатели запоминания по тесту 10 слов, уменьшал число ошибок в тесте Равена на наглядно-образное мышление и повышал плказатели внимания. Как и в эксперименте, пирацетам слабо влиял на процессы выработки и переделки реакций пространственных дифференцировок. Таким образом установлена целесообразность назначения пирацетама исключительно в период школьных занятий, что может дать значительный экономический эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа посвящена изучению психофизиологических основ фармакологической стимуляции обучения, возникающей при использовании ноотропов, психоэнергизаторов, психомоторных стимуляторов и новых веществ - пептидов, антигипоксантов с ещё мало изученным психотропным действием. Применение комплекса стандартных методов позволило установить принципиальную возможность стимуляции обучения всеми представителями психостимулирующих средств и рядом новых веществ - гептапептидом, тренталом, бензгидрилглицином, пармидином и бефолом. С другой стороны, согласно нашим данным психомоторные стимуляторы, психоэнергизаторы и ноотропы имеют четкие отличия в спектрах действия на основные формы обучения. Эти спектры в полной мере характеризуют преимущественную направленность их эффектов на те или иные функциональные процессы выработки реакций.

Ноотропы облегчают процессы, поддерживающие поисковую (исследовательскую) активность и опосредующие дифференцировки семантического значения сигналов, прогнозирование вероятности предстоящих событий, а также выбор адаптивного ответа, способного изменить последовательность событий в нужном направлении. Об этом свидетельствует спектр действия пирацетама, согласно которому вещество препятствует образованию привыкания и облегчает выработку новых реакций на основе этих процессов - условного избегания, условного избавления с дифференцировкой сигналов, реакции чередования мест избавления при отсутствии возможности повторного их использования в "проблемной клетке".

Психоэнергизаторы улучшают, главным образом, обучение на основе

процесса пространственной ориентировки и переучивания пространственным дифференцировкам. Как полагают, в последнем случае улучшается использование приобретенного опыта при решении однотипных задач (Ж.Оверон,1975, Л.С.Гамбарян и др.,1984 и др.). Такая способность веществ дает значительную экономию времени и энергетических ресурсов мозга, т.к. вместо выработки реакций заново, организм обучается навыку использования имеющихся моделей реакций. Отличительной чертой спектра действия психоэнергизаторов является угнетение выработки условных инструментальных реакций избегания.

Психомоторные стимуляторы повышают скорость образования новых инструментальных реакций и реакций на основе пространственной ориентировки. Под их влиянием наблюдается улучшение переучивания пространственным дифференцировкам и замедление привыкания исследовательских действий.

Спектры действия на обучение новых веществ с ещё малоизученным психотропным действием гептапептида, бензгидрилглицина и трентала сходны с ноотропом пирацетамом по основной направленности влияний на психофизиологические процессы обучения. Однако выраженность феномена ФСО у этих веществ гораздо сильнее, а спектр действия шире.

Следовательно, несмотря на большие различия в эффектах ноотропов, психоэнергизаторов, психомоторных стимуляторов, пептидов и антигипоксантов в механизмах их нейрохимического и биоэнергетического действия (В.Петков,1974, М.Д.Машковский и др.,1977, Э.Б.Арушанян, Ю.А.Белозерцев,1980, В.А.Крауз,1975, А.В.Вальдман,1982, De Wied, Kloet,1980, Scandia, 1980) имеется один общий феномен, который объединяет все изученные нами средства в группу средств фармакологической стимуляции обучения. Использованный нами комплекс методов позволяет не только выявлять, но и всесторонне характеризовать способность веществ улучшать основные процессы обучения.

Клинико-психологические исследования больных с дефектами обучения указывают на поражение у них разных познавательных способностей (А.Анастази,1982, Е.А.Ермолина и др.,1982 и др.) и различную природу поражений мозга (Calvani,1977, Д.Н.Исаев,1982 и др.). По нашим данным спектр действия на обучение изученных веществ зависит от природы нарушений процессов обучения, что открывает перспективы рационального применения разных групп ФСО с учетом природы нарушений обучения и типа дефекта познавательной деятельности. При этом фармакологическое воздействие направленно влияет на патологические изменения биоэнергетики мозга и нейромедиаторные про-

цессы. Об этом свидетельствует избирательная нормализация обучения пирацетамом, эуклиданом и бензгидрилглицином в условиях блокады ДА синапсов мозга и восстановление скорости обучения ацефеном и гептапептидом на фоне резкого снижения НА в мозге.

В настоящее время выдвинуто положение о существовании параллельных нейромедиаторных и метаболических реакций, обеспечивающих процесс обучения и закрепления энграммы в памяти (И.П.Ашмарин,1982). Его ведущей закономерностью является становление и закрепление условных сдвигов реактивности подобных реакций (Р.И.Кругликов,1981 и др.). Наши данные указывают, что реализация эффекта психомоторных стимуляторов на нейрональные механизмы мозга и обучение осуществляется, в основном, через катехоламинергические процессы. С другой стороны, для пирацетама, ацефена, трентала, гептапептида, бензгидрилглицина и пармидина свойственно действие на оба типа процессов, обеспечивающих обучение и переучивание.

На основе обобщения собранного материала установлены реальные пути фармакологической стимуляции обучения адаптивному поведению. Так, ноотропы и гептапептид, бензгидрилглицин, трентал вызывают феномен ФСО, активируя мотивационно-поведенческое реагирование и образование реакций избирательного внимания к условным и безусловным стимулам. В целом эти вещества можно классифицировать как стимуляторы мотивационных механизмов обучения. Психомоторные стимуляторы изменяют в той или иной степени активность всех базальных процессов, обеспечивающих выработку простых и сложных реакций. Их отличие от ноотропов заключается в способности воздействавать на весь спектр эмоционального реагирования и восстанавливать уровень бодрствования, достаточный для формирования поведенческих реакций и оптимального уровня нейрональной активности неокортекса.

Очевидно фармакологическая стимуляция обучения сопровождается образованием новой функциональной организацией подсистем мозга, обеспечивающих процессы мотивационного и эмоционального реагирования, избирательного внимания и регуляции бодрствования. Определение функционального знака, с которым образования мозга участвуют в работе систем и подсистем, действительно свидетельствует о перестройке их взаимодействия при фармакологической стимуляции обучения и кратковременной памяти (В.А.Крауз,1975).

В итоге проведенных исследований и теоретических обобщений разработана программа отбора новых средств ФСО и сформулирсваны методические рекомендации.

Методические рекомендации по доклинической оценке способности фармакологических веществ стимулировать обучение и устранять его нарушения

В наших исследованиях установлено, что стимулирующее действие веществ на обучение следует выявлять по следующим показателям:

I. Наличию у вещества способности ускорять достижение критерия обучения простым реакциям избавления и активного избегания, а также тормозить образование привыкания исследовательской реакции.

2. Способности вещества активировать обучение сложным реакциям (пространственной ориентировки, дифференцировки сигналов, чередования мест избавления и др.), определяемой по приросту вырабатываемых реакций и числу ошибок.

3. Наличию у вещества способности облегчать переделки реакций, определяемой по уменьшению количества ошибок и времени поиска решения новых задач.

4. Способности веществ нормализовать обучение, например, условной реакции активного избегания и избавления после воздействия гипоксии с гиперкапнией(по степени прироста числа рефлексов).

5. Способности вещества восстанавливать обучение адаптивным реакциям у животных в условиях снижения активности катехоламинергических систем мозга, выявляемой по приросту числа реакций.

Заключение о наличии у исследуемого вещества свойства стимулировать обучение может быть сделано на основе минимальной и полной программы. Минимальная программа скрининга средств ФСО выявляет нормализующее действие веществ на нарушения обучения простым рефлексам и спектр стимулирующего влияния на основные формы обучения адаптивному поведению. Эта категория экспериментов предсказывает вероятную клиническую пригодность вещества. Минимальная программа требует сбора экспериментальных фактов в два этапа: на первом -по пункту I и на втором - по пункту 2 и 3. Полная программа исследований включает весь комплекс методов. На её основе дополнительно оценивается спектр действия вещества при гипоксии с гиперкапнией и нейрохимических повреждениях мозга. Определяется влияние вещества на мотивационно-поисковое реагирование, характер эмоционально-поведенческого реагирования на стресс-воздействия и дискриминацию условных сигналов.

Выполнение программы-минимум по одному веществу требует 5 дней при использовании параллельных групп животных на каждую модель

обучения. В эксперименты берутся животные типизированные по характеру эмоционального реагирования на стресс-воздействия, что позволяет сокращать количество животных в группах. Полная программа исследований включает дополнительные методы оценки свойства вещества стимулировать обучение и устранять его нарушения. Проведение всего комплекса методов повышает достоверность заключения о веществе как средстве ФСО и детализирует спектры его активности. Выполнение полной программы требует I0-I5 дней при использовании параллельных групп животных .

Таблица 7.

Показатели способности фармакологических веществ стимулировать обучение и устранять его нарушения

Показатели	Экспериментальные данные, необходимые для их выявления
I	2
I. Способность вещества ускорять обучение простым реакциям	I. Таблицы зависимости "доза-эффект" по показателю достижения критерия обучения реакции активного избавления и избегания в челночном лабиринте и привыкания исследовательской реакции. 2. Графики латентных периодов реакций и времени поиска адаптивных ответов.
2. Наличие у вещества способности стимулировать обучение сложным реакциям	I. Таблицы зависимости "доза-эффект" по показателям частоты вырабатываемых реакций, количества животных, обученных до критерия, и числа ошибок за сеанс обучения реакциям: пространственной ориентировки в I6-дверцевом лабиринте, условному избавлению при случайном предъявлении метки безопасного отсека, реакции чередования, учитывающей невозможность повторного использования мест избавления. 2. Влияние вещества на сохранение выработанных реакций через 24 часа и 7 дней.
3.Способность вещества облегчать переучивание адаптивным реакциям	I. Графики зависимости "доза-эффект" по показателям частоты ошибок в 2-х и 4-х сериях переделок "реакций на место" в I6-дверцевом лабиринте. 2. Графики латентных периодов и времени поиска адаптивного ответа в I и 2 пробе переделок реакций пространственных дифференцировок

I	2
4. Наличие у вещества способности нормализовать обучение после воздействия гипоксии с гиперкапнией	I. Таблицы зависимости "доза-эффект" по показателям частоты условных реакций в У-образном лабиринте и количества проб, необходимых для достижения критерия обучения реакции пространственной ориентировки в I6-дверцевом лабиринте после воздействия гипоксии с гиперкапнией. 2. Данные о частоте исправления ошибок выбора направления движения и времени поиска адаптивных ответов в I и 2 пробе.
5. Способность вещества нормализовать обучение в условиях нарушения активности катехоламинергических систем	I. Таблицы зависимости "доза-эффект" по показателю частоты реакций и количества ошибок в сеансе обучения условному избеганию и условному избавлению в У-образном лабиринте, реакции пространственной ориентировки в I6-дверцевом лабиринте и реакции чередования в "проблемной клетке" после предварительног введения 0.05 мг/кг галоперидола или I50 мг/кг дисульфирама, а также других веществ, нарушающих синтез дофамина и норадреналина мозга. 2. Определение влияния вещества на число ошибок и длительность ЭКР, вызывающей реакции избавления, в первых двух пробах.
6. Способность вещества изменять мотивационно-поисковое и эмоционально-поведенческое реагирование	I. Данные об изменении эмоционально-экспрессивных проявлений поведенческих защитных реакций при электрокожной стимуляции 2. Данные о изменении времени исследовательской реакции познавательного характера в камере с новыми предметами и времени целенаправленного поиска мест избавления в "проблемной клетке".

ВЫВОДЫ:

I. Разработана методология исследования фармакологической стимуляции обучения. На её основе экспериментально выявлены психофизиологические показатели, характеризующие этот фармакологический эффект, обоснованы критерии отбора животных для скрининга, апробированы новые модели обучения сложным адаптивным реакциям, созданы методический комплекс и методические рекомендации, адекватные для оценки способности веществ стимулировать обучение и устранять его нарушения.

2. Экспериментально выявленные спектры действия фенамина, сидно-

карба, кофеина, ацефена, эуклидана и пирацетама отражают их влияние на психофизиологические процессы обучения адаптивным реакциям. Психомоторные стимуляторы имеют общее свойство активировать обучение новым простым реакциям, реакциям пространственной ориентировки, облегчать переучивание реакциям и тормозить привыкание. Ацефен и эуклидан стимулируют обучение реакциям на основе пространственной ориентировки и чередования мест избавления. Они замедляют образование новых реакций на условные сигналы. Ноотропы имеют тенденцию активировать обучение условным инструментальным реакциям, реакциям на основе дифференцировки сигналов, реакции чередования и тормозят привыкание исследовательской реакции. Эти спектры могут быть применены для классификации новых средств фармакологической стимуляции обучения.

3. Анализ спектров действия новых веществ свидетельствует о способности гептапептида (аналога тафтсина), бензгидрилглицина активировать выработку условных инструментальных реакций избегания, реакций на основе различения сигналов и пространственной ориентировки, чередовании мест избавления. Трентал активирует обучение реакциям на основе различения сигналов, чередования мест избавления, переучивание реакций и тормозит образование привыкания. В целом спектр действия этих веществ сходен со спектром действия пирацетама. Пармидин, бефол, ДЗК-153 избирательно активируют переучивание реакциям пространственных дифференцировок.

4. Спектры стимулирующего действия веществ на обучение закономерно зависят от индивидуальных особенностей реагирования на эмоциональный стресс и нарушений обучения, вызываемых гипоксией с гиперкапнией или повреждением катехоламинергических систем мозга.

5. Пирацетам, эуклидан и ацефен, гептапептид, бензгидрилглицин, трентал вызывают фармакологическую стимуляцию обучения, активируя, главным образом, мотивационно-поисковое реагирование и дискриминацию биологически значимых сигналов. Психомоторные стимуляторы изменяют эмоционально-поведенческое реагирование, восстанавливают уровень бодрствования, достаточный для формирования поведенческих реакций, облегчают эмоционально-подкрепляющий компонент поведения.

6. Реализация действия психомоторных стимуляторов на обучение и нейрональную активность зависит от состояния катехоламинергических систем мозга. Ноотропы и психоэнергизаторы способны оказывать катехол-независимое влияние на обучение, что проявляется нормализацией выработки некоторых инструментальных реакций в условиях сни-

жения активности дофамин- либо норадреналинергических систем мозга. Возможность фармакологической нормализации нарушений обучения, вызванных неполноценностью отдельных катехоламинергических систем, установлена у новых стимуляторов обучения - гептапептида и бензгидрилглицина. Трентал и пармидин нормализуют обучение в условиях воздействия гипоксии с гиперкапнией.

Список опубликованных работ по теме диссертации

I. Влияние хвостатого ядра на формирование эмоционального поведения. В кн.: Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций, Л.,Наука, 1971, с. 57-61.

2. Влияние фенамина на реакции сенсомоторных кортикальных нейронов, вызванные стимуляцией хвостатого ядра. Фармакология и токсикология, 1971,№ 3, с. 263-267 (совместно с Э.Б.Арушаняном).

3. Влияние фенамина и кофеина на повторное обучение реакции избегания. В кн.: Фармация в Забайкалье, 1972, с.201-204.

4. Влияние различных отделов гипоталамуса на активность нейронов сенсомоторной зоны кошки. Нейрофизиология, 1972,т.4,№ 2,с.115-122 (совместно с Э.Б.Арушаняном).

5. Анализ задержки движений, возникающей при раздражении хвостатого ядра. Ж. высшей нервн. деятельн.,1972, т. 22, № 2, с.361-364 (совместно с Э.Б.Арушаняном и Б.А.Толпышевым).

6. Неодинаковое влияние различных отделов хвостатого ядра на импульсную активность сенсомоторных нейронов коры. Бюлл. экспер. биол.,1973, т. 75, № 3, с.3-6 (совместно с Э.Б.Арушаняном).

7. О механизме участия хвостатого ядра в регуляции поведения. Ж. высшей нервн. деятельн.,1974, т. 24, № I, с.55-63 (совместно с Э.Б.Арушаняном).

8. Реакции нейронов передних отделов неокортекса на афферентные и подкорковые сигналы при действии психостимуляторов. Нейрофизиология,1974, т.6, №3, с.246-252 (совместно с Э.Б.Арушаняном).

9. Влияние психостимулирующих веществ на торможение реакции избегания, вызванное раздражением хвостатого ядра. Бюлл. экспер. биол.,1974, т.77, №3,с.66-68.

10. Влияние кофеина и фенамина на каудатное торможение агрессивных реакций кошек. Фармакология и Токсикология, 1975, №5, с.540

II. Изменение кофеином реакций клеток неокортекса, вызванных раздражением мезодиэнцефальных структур. Бюлл. экспер. биол.,1974, т. 78, №10, с.56-58 (совместно с Э.Б.Арушаняном, К.Г.Айвазовым).

I2. Влияние психостимуляторов на обучение навыкам избегания в условиях эмоционального стресса. В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального поведения, Л.,1975, с.82-87.

I3. Влияние ингибиторов синтеза катехоламинов на фоновую активность нейронов сенсомоторной коры и их ответы на афферентную и каудатную стимуляцию. Бюлл. эксперим. биол.,1974,т.78, №9, с. 56-59 (совместно с Э.Б.Арушаняном).

I4. Влияние фенамина на реакции кортикальных нейронов, вызванные раздражением мезодиэнцефальных структур. Фармакология и Токсикология, 1975, № 4, с.389-392 (совместно с Э.Б.Арушаняном).

I5. Фенаминовая стереотипия и хвостатое ядро. В кн.: Фармакология - здравоохранению. Тезисы IУ Всесоюзного съезда фармакологов, Л.,1976, с.II-I2 (совместно с Э.Б.Арушаняном и Б.А.Толпышевым).

I5. Хвостатое ядро и регуляция моторики. Успехи физиол. наук, 1976, т.2I, №3, с.I23-I44 (совместнос Э.Б.Арушаняном).

I6. Нейрофизиологический анализ действия фенамина и кофеина на корковые нейроны. Физиол. ж. СССР, 1976, т.62, №I2, с.I876-I879 (совместно с Э.Б.Арушаняном).

I7. Фармакологические доказательства участия хвостатого ядра в формировании спонтанной и вызванной активности нейронов сенсомоторной коры. Материалы УII Всесоюзной конференции по электрофизиологии ЦНС, Каунас, 1976, с.2I-22 (совместно с Э.Б.Арушаняном).

I8. Некоторые особенности фенаминовой стереотипии как лекарственной модели психопатологии. Невропатология и психиатрия,1976, №8, с.I2I4-I2I7 (совместно с Э.Б.Арушаняном и В.Н.Карповым).

I9. Влияние психостимулирующих средств на перестройку двигательного навыка у крыс. Материалы ХХУ Совещания по проблемам высшей нервн. деятельн.,Л.,1977, в.2, с.7-8 (совместно с Э.Б.Арушаняном и В.А.Батуриным).

20. Действие психостимуляторов на обучение оперантным реакциям. В кн.: Механизмы адаптации и компенсации физиологических функций в экстремальных условиях, Томск, 1977, с. 280-282.

2I.Сравнение влияния сиднокарба и других психостимуляторов на процессы различения и прогнозирования при выполнении условных рефлексов. Фармакол. и токсикология,1978,№I,с.5-8 (совместно с С.Н.Фоминым).

22. Лекарственная психостимуляция. Фармакология и токсикология, 1978, №6, с.645-660 (совместно с Э.Б.Арушаняном).

23. Психостимулирующие средства. Чита, 1980, с.1-104 (совместно с Э.Б.Арушаняном).
24. Influence of psychostimulant drugs on the reactions of cortical sensorimotor neurons. In 1Y Congress of the Polish Pharmacological Society, Lodz, 1973, p.6-7 (with E.B.Arushanian).

25. Neuronal basis of psychostimulant action of drugs. In Sixth international Congress of pharmacology, abstr., Helsinki, Finland, 1975, p.175-176 (with E.B.Arushanian).

26. The effect of amphetemine and caffeine on neuronal activity in the neocortex of the cat. Neuropharmacology, 1978, p. 1-6 (with E.B.Arushanian).
27. Анализ роли фронто-стриатных механизмов в ускоренной выработке адаптационных навыков под влиянием психостимуляторов. В кн.: Фармакологическое и физиологическое изучение функций хвостатого ядра , Чита, 1981, с. 47-65.
28. Противогипоксическое действие пармидина у здоровых людей при умственной работе. В кн.: Пармидин при гипоксии клеток, Чита, 1982, с.115-131 (совместно с Г.М.Ларионовым и А.В.Вощенко).
29. Анализ влияния психостимуляторов на выработку и переобучение адаптивных навыков. В кн.: Фармакологически активные вещества-медицине, Ереван, 1982, с. 46-47 (совместно с Н.Д.Григорьевой).
30. Сравнение эффектов пармидина, трентала, тонибрала с влиянием пирацетама и оксибутирата натрия на обучаемость крыс, поврежденную гипоксией с гиперкапнией. В кн.: Мембранотропные препараты в теории и практике медицины, Чита, 1982, с.90-93 (совместно с Н.Д.Григорьевой и И.Н.Гагаркиным).
31. Пути фармакологической оптимизации поведения, нарушенного информационно-сенсорным дефицитом. В кн.: Сенсорный дефицит и работоспособность организма, Иркутск, 1983, с.15-16
32. Изучение действия психостимуляторов и коротких пептидов на выработку различных рефлексов и память. В кн.: Нейрохимические механизмы регуляции памяти, Пущино, 1984, с.89-90 (совместно с Вальдманом А.В., М.М.Козловской, Пономаревой-Степной М.А.).
33. Зависимость действия психостимуляторов на обучаемость от внешних и внутренних факторов. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1984, т.97, №1, с.53-55
34. Анализ системного действия пептидов на обучение оборонительным рефлексам в условиях эмоционального стресса. В кн.; Эмоции и поведение, М., 1984, с. 38-39

35. Анализ стимулирующего действия антигипоксантов на выработку рефлексов пространственной ориентировки. В кн. Медицинская наука — здравоохранению Забайкалья, Чита, 1984, с. 20—22 (совместно с Н. Д. Григорьевой).

36. Нейролептические средства. Чита, 1984, с. 1—101 (совместно с Э. Б. Арушаняном и В. А. Батуриным).

Замечания.

1) Термин: „разные процессы обучения" → феномен обучения в основе которого лежат различн. функц. мех.

2). Р-та Е. А. Громовой

384.907 Сухуми.
Келасурское шоссе
д. 7
К Кларе Христофоровне
Квеквескири

Чита, обл. тип.
Сдано в набор 12/II-85 г. Подписано к печати 12/II-85 г. Объем 1 п. л.
ДСП. Тираж 100 экз. Заказ 1116.